

Ganador del premio HDBuzz: estudios con levadura sugieren una nueva forma de proteger las células del 'daño oxidativo'



Identifican la Gpx1, una proteína que puede tener un efecto protector en la EH. Un fármaco existente imita su efecto.

Por Leora Fox el 29 de agosto de 2014

Editado por Dr Jeff Carroll; Traducido por Asunción Martínez

Publicado originalmente el 05 de febrero de 2014

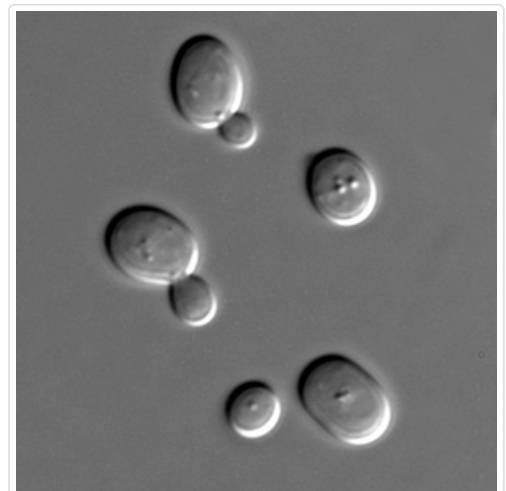
En las células con el gen de la EH se producen muchos tipos de estrés y el estudiar cómo se enfrentan a ello los organismos más simples, puede ayudar a los científicos a definir nuevos objetivos para los medicamentos de la EH. Un nuevo estudio hecho con levadura intenta determinar qué proteínas pueden proteger estas células del daño y de la muerte, poniendo al descubierto un antioxidante protector y un medicamento relacionado con él.

La huntingtina mutada: ralentizar la máquina

Nuestros genes son una guía para la construcción de las proteínas, los materiales de construcción que conforman a todo ser viviente. Cada proteína tiene un papel único dentro de la máquina bien engrasada que es una única célula funcional. Cuando un engranaje se pone pegajoso, poco a poco va a provocar que todo el proceso se venga abajo.

El gen que causa la enfermedad de Huntington proporciona instrucciones defectuosas para el montaje de una proteína llamada huntingtina, dando como resultado un producto extra-largo y dañino. No tenemos un conocimiento preciso de la función normal de la huntingtina, o exactamente por qué la forma mutada funciona tan mal, pero su presencia es, en última instancia, tóxica para las células cerebrales. Al igual que el deterioro de un motor como consecuencia de la oxidación o de un tornillo suelto, puede tardar años en que se vea el daño: la mayoría de las personas con EH no comienzan a mostrar cambios en el movimiento, el estado de ánimo y la cognición hasta la mediana edad.

¿Qué mantiene a las células del cerebro saludables?



Las pequeñas células de la levadura ayudaron a Giorgini y a sus colaboradores a encontrar proteínas que protegían a las células de la proteína huntingtina mutada.

La EH y otras enfermedades neurológicas aparecen en la edad adulta porque las células del cerebro tienen muchas formas de combatir los efectos nocivos de las proteínas defectuosas. De hecho, parte de nuestra maquinaria molecular está pensada específicamente para ayudar a las células a lidiar con el desgaste de mantener el cuerpo en funcionamiento, y para protegerlo de los errores genéticos que causan la enfermedad.

Entonces, ¿qué partes proporcionan el blindaje más eficaz contra el ambiente tóxico creado por la huntingtina mutada? Si los investigadores pueden identificar qué proteínas ayudan a nuestras células a defenderse de la muerte, estaremos mejor equipados para desarrollar medicamentos eficaces que trabajen para reforzar la protección.

Pero incluso las células más simples se componen de miles de proteínas - lo que es un desafío a la hora de encontrar formas de probar todas y cada una. Recientemente, un equipo de genetistas dirigido por el Dr. Flaviano Giorgini de la Universidad de Leicester lo que hizo fue estudiar la EH en un sistema muy simple: la levadura. El organismo unicelular que participa en la elaboración de la cerveza y en la cocción del pan les ayudó a descubrir algunas proteínas con función protectora.

Utilizar la levadura para saber cómo luchan las células contra la EH

Para simular las condiciones en el interior de una célula en un paciente con EH, los investigadores pueden insertar un pequeño fragmento del gen humano de la EH en una célula de levadura. Esto le proporciona a la levadura la guía para hacer la proteína huntingtina mutada. No podemos saber cómo se sienten las células de la levadura, por supuesto, pero podemos estudiar cómo afecta la proteína mutada a su minúscula y compleja maquinaria. Incluir el gen humano de la EH en la levadura produce un efecto muy tóxico, lo que hace que deje de reproducirse y que muera a los pocos días.



Si los investigadores pueden identificar las proteínas que ayuden a nuestras células a defenderse de la muerte, tendremos mejores herramientas para desarrollar fármacos eficaces que mejoren la protección.

Para saber qué podría ayudar a evitar que la levadura muriera, el equipo de Giorgini utilizó un montón de pequeños platos con levadura con EH, y puso en cada uno un modelo genético para que produjera una gran cantidad de una proteína. Hicieron esto miles de veces, poniendo a prueba casi todas las proteínas que la levadura es capaz de producir. La mayoría de los grupos de levaduras murieron, pero algunos sobrevivieron a pesar de tener el gen de la EH, porque la proteína que habían estado produciendo les había protegido.



Los investigadores encontraron más de 300 proteínas “supresoras” que, cuando se producen en grandes cantidades, protegen a la levadura de la muerte causada por la huntingtina mutada tóxica. Utilizaron las bases de datos genéticas y el software para buscar la función de cada

proteína protectora de la levadura, para determinar cuáles interactúan y cuáles son similares a las que tenemos en nuestros propios cuerpos.

Una de las proteínas supresoras con más fuerza se llama glutathion peroxidasa 1, o Gpx1. De las 300 proteínas que ayudaron a la levadura con EH a sobrevivir, la Gpx1 fue especialmente interesante porque un medicamento ya existente llamado Ebselen puede imitar sus efectos antioxidantes. Por lo que, aunque sería difícil administrar copias extra de la proteína Gpx1 a los pacientes con EH, hay esperanza de que un fármaco de este tipo podría ofrecer una protección similar.

¿Qué es un antioxidante?

Los antioxidantes son sustancias que utilizan nuestros cuerpos para combatir daños internos. Dentro de nuestras células hay unos compartimentos llamados mitocondrias que actúan como pequeños generadores, utilizando los nutrientes que consumimos y el oxígeno que respiramos y los convierten en energía química que la célula puede utilizar. Un subproducto normal de este proceso es el oxígeno reactivo (ROS), que contiene un oxígeno alterado que puede dañar químicamente a muchas partes de la célula.

Para combatir los daños causados por ROS, las células precisan antioxidantes, que les impide reaccionar con lo que está a su alrededor. Podemos imaginar que los antioxidantes son unos productos que previenen la oxidación del cerebro. Algunos antioxidantes son proteínas que nuestros cuerpos producen naturalmente (como la Gpx1), algunos provienen de nuestra comida (como la vitamina C), pero todos ellos trabajan para mantener la maquinaria del interior de nuestras células libre de daños.

Hay pruebas confirmadas de que las ROS están aumentadas en las células cerebrales de los pacientes con la enfermedad de Huntington. Hasta ahora, las estrategias antioxidantes no han mostrado ser eficaces para tratar la EH. Sin embargo, Ebselen, que imita a la proteína Gpx1, ha mostrado cierta esperanza en los primeros ensayos clínicos realizados con los accidentes cerebrovasculares y el trastorno bipolar y también en las enfermedades que implican aumento de la producción de ROS. Ebselen fue creado a principios de los 80 y se ha utilizado durante décadas en los laboratorios para estudiar los antioxidantes.



Las máquinas moleculares, como las proteínas, se dañan mediante estrés oxidativo. Estas máquinas dañadas no funcionan como se supone que lo deberían hacer.

La levadura y el futuro: Gpx1 y Ebselen son protectores

La levadura con el gen de la EH sobrevive mejor cuando produce más cantidad de proteína Gpx1 antioxidante. ¿Qué ocurre con algo un poco más parecido a los seres humanos que una célula de levadura? Las moscas con el gen de la EH tienen problemas para dormir y se mueven más y las células nerviosas de sus ojos, sensibles a la luz, se degeneran.

Cuando se insertó genéticamente Gpx1 en las moscas enfermas, su comportamiento y sus células nerviosas se recuperaron. Las moscas tratadas con Ebselen mostraron mejoras también. Aumentar la cantidad de Gpx1, o añadir Ebselen en las células de rata también las protegió de los aumentos de ROS y de otras moléculas nocivas.

Estos hallazgos son interesantes pero si otros antioxidantes no han sido eficaces en modelos animales y en ensayos clínicos con la EH, ¿por qué iba la Gpx1 o el Ebselen a ser diferentes? Una de las razones por las que han fracasado los tratamientos antioxidantes es que pueden interferir con otras formas que tienen las células del cerebro de combatir la EH. Por ejemplo, las células utilizan un sistema de eliminación llamado autofagia (que literalmente significa comerse a sí mismo), y así se eliminan los grumos de proteína huntingtina mutada. El equipo de Georgini ha proporcionado pruebas de que Gpx1 y Ebselen no interfieren con el proceso de autofagia, como lo hacen otros antioxidantes.

¿Qué viene a continuación?

El hecho de que se haya visto alguna mejora en la levadura, las células de rata y las moscas con la Gpx1 y el Ebselen, no significa que el Ebselen esté listo para utilizarse en ensayos clínicos de la EH. Este estudio no muestra si el compuesto mejora las células cerebrales reales directamente, lo cual es una preocupación primordial en el tratamiento de una enfermedad neurológica. Sin embargo, es emocionante comprobar que un fármaco existente pueda imitar la acción protectora de una proteína antioxidante. Los pasos siguientes podrían ser el aumentar genéticamente la Gpx1 en ratones que tienen el gen de la EH, o tratarlos con Ebselen para explorar más sus efectos.

Uno de los resultados importantes de este estudio utilizando un organismo muy simple, es una lista de más de 300 piezas de la maquinaria molecular que pueden ayudar a las células a defenderse contra la EH. Georgini y sus colegas probaron todas las proteínas que se sabe que produce la levadura, una tarea enorme, y fueron capaces de identificar algunas que pueden tener un efecto protector en la EH - en concreto, la Gpx1 antioxidante.

Una dirección diferente para esta investigación podría ser la de investigar más de cerca algunas de las otras proteínas que ayudan a la levadura a sobrevivir. Es más, el trabajo de este grupo sugiere que una gran cantidad de estas proteínas interactúan en una red común para mantener la maquinaria de la célula funcionando sin problemas, siempre y cuando sea posible, a pesar de tener una pieza defectuosa. Este estudio sienta las bases para una gran cantidad de nueva y emocionante ciencia.



Uno de los resultados importantes de este estudio es que utilizando un organismo muy simple hemos conseguido identificar más de 300 piezas de la maquinaria molecular que pueden ayudar a las células a defenderse a sí mismas de este gen defectuoso.



Artículo

29 de agosto de 2014

Publicado por primera vez

🕒 29 de agosto de 2014

Cambios menores

Glosario

proteína huntingtina Proteína producida por el gen de la EH

Antioxidante un compuesto químico que puede "barrer" los productos químicos dañinos que se producen cuando las células producen energía a partir de la comida

© HDBuzz 2011-2018. El contenido de HDBuzz se puede compartir gratuitamente, bajo una Licencia Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported.

HDBuzz no proporciona consejo médico. Para más información visite hdbuzz.net

Generado el 18 de enero de 2018 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/156>